



#3

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
本項と同一であることを証明する。

is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
Office.

年月日

Application:

1992年 2月21日

番号

ion Number:

平成 4年特許願第035366号

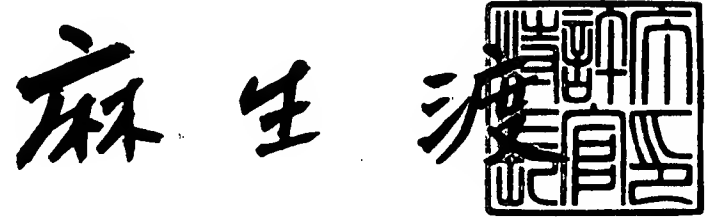
願 人

(s):

塩野義製薬株式会社

1992年 8月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office



04-035366

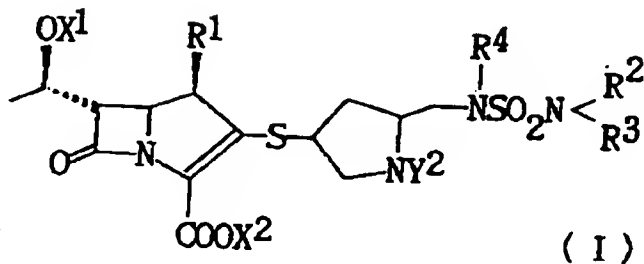
出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日 1990年 8月23日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
氏 名 塩野義製薬株式会社

### 【要約】

【化 1】



(式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルであり、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $X^1$ は水素、または水酸基の保護基であり、 $X^2$ は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【効果】この化合物は広い抗菌スペクトルを有する。その抗菌効果を、既知のカルバペネム誘導体であるメロペネムおよびイミペネムと比較すると、一般に、グラム陽性菌に対してはメロペネムより強力であり、グラム陰性菌に対してはイミペネムより強力である。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100078282

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号 クリスタルタワー13階

【氏名又は名称】 山本 秀策

【代理人】

【識別番号】 100069969

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区城見1丁目2番27号 クリスタルタワー13階 山本秀策特許事務所

【氏名又は名称】 木村 進一

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B120501  
【提出日】 平成 4年 2月21日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D487/04  
【発明の名称】 ピロリジルチオカルバペネム誘導体  
【請求項の数】 5  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府和泉市青葉台 4 9 - 1 6  
    【氏名】 西谷 康宏  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府吹田市桃山台 1 - 1 C - 1 3 - 2 0 1  
    【氏名】 入江 忠司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府寝屋川市中神田町 5 - 2  
    【氏名】 西野 豊  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000001926  
    【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社  
    【代表者】 吉利 一雄  
【代理人】  
    【識別番号】 100078282  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 山本 秀策  
【代理人】  
    【識別番号】 100069969  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 木村 進一

【手数料の表示】

【納付方法】 予納

【予納台帳番号】 001878

【納付金額】 14,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9003004

【プルーフの要否】 要

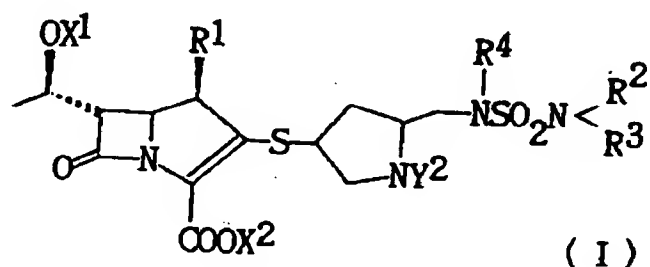
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピロリジルチオカルバペネム誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iで表されるピロリジルチオカルバペネム誘導体：

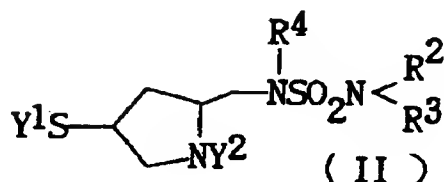
【化1】



(式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルであり、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $X^1$ は水素、または水酸基の保護基であり、 $X^2$ は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項2】式IIで表されるピロリジン誘導体：

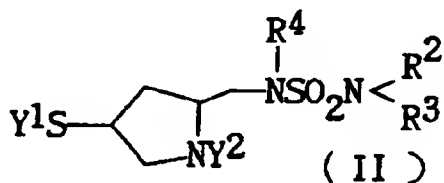
【化2】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $Y^1$ は水素、またはメルカプト基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項3】4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体の4位の水酸基をメルカプト基に変換する工程；2位のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する工程；該ヒドロキシメチル基の水酸基をアミノ基またはスルファモイル基に変換する工程；および該アミノ基をスルファモイル化する工程；を包含する、式IIで表されるピロリジン誘導体の製造方法：

【化3】

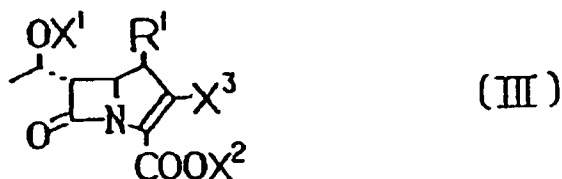




(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $Y^1$ は水素、またはメルカプト基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項4】式IIIで表されるカルバペネム誘導体に、請求項2のピロリジン誘導体を反応させて、請求項1のピロリジルチオカルバペネム誘導体を得る工程、を包含するピロリジルチオカルバペネム誘導体の製造方法：

【化4】



(式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルであり、 $X^1$ は水素、または水酸基の保護基であり、 $X^2$ は水素、またはカルボキシ基の保護基であり、そして $X^3$ は水酸基の反応性エステル、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基である)。

【請求項5】請求項1のカルバペネム誘導体を有効成分とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は広範囲の抗菌スペクトルを有する新規ピロリジルチオカルバペネム誘導体、該カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤、該カルバペネム誘導体を製造するための中間体となる新規ピロリジン誘導体、および該ピロリジルチオカルバペネム誘導体およびピロリジン誘導体を製造する方法に関する。

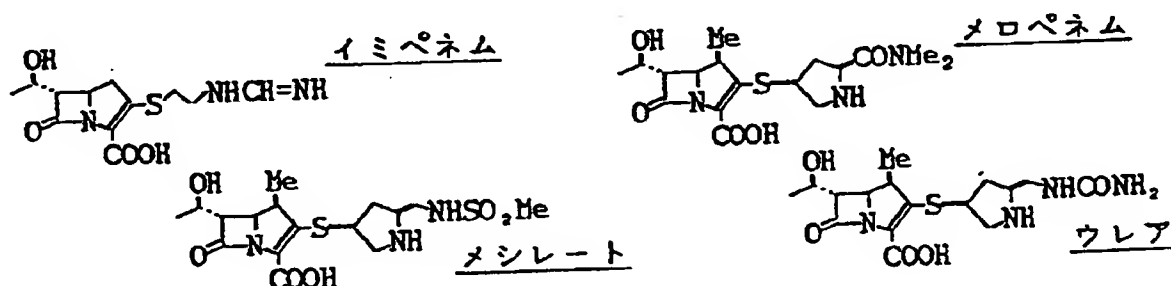
【0002】

【従来の技術】

$\beta$ -ラクタム系抗生物質の一種であるカルバペネム類としては各種の化合物が知られている。例えば、次に示すイミペネム、メロペネム、およびメロペネムに対応するメシレート、ウレアなどが知られている。

【0003】

【化5】



【0004】

これらの化合物は広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれにも効果がある。しかし、さらに広い抗菌スペクトルを有し、抗菌力の強いカルバペネム誘導体の開発が望まれている。

【0005】

【発明の目的】

本発明の目的は、抗菌力が強く広範囲の抗菌スペクトルを有する新規カルバペネム誘導体および該カルバペネム誘導体を製造する方法を提供することにある。本発明の他の目的は、上記カルバペネム誘導体を製造するための中間体となる新規ピロリジン誘導体および該ピロリジン誘導体を製造する方法を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、上記カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤を提供することにある。

【0006】

【発明の構成】

本明細書における略号の意義を次に示す。

## 【0007】

Ac : アセチル

Boc : t-ブトキシカルボニル

Et : エチル

Me : メチル

Ms : メタンスルホニル

NPr c : 保護アミノ基

Ph : フェニル

PMB : p-メトキシベンジル

Pmz : p-メトキシベンジルオキシカルボニル

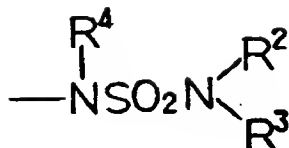
本明細書において、各基の好適な範囲は次の通りである。

## 【0008】

「低級アルキル」の炭素数は1～6であり、このようなアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i s o-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがある。この低級アルキルの炭素数は、好ましくは1～4である。最も好ましい低級アルキルは、メチルまたはエチルである。“置換されている低級アルキル”の置換基としては、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルバモイルオキシ、シアノなどが挙げられる。上記「アミノ基の保護基」または「水酸基の保護基」としては、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲノアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、トリアルキルシリル基などがある。上記低級アルコキシカルボニル基としては、t-ブチルオキシカルボニルなどが；ハロゲノアルコキシカルボニル基としては、2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニルなどが；アラルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニルなどが；トリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリルなどがある。

【0009】

【化6】



【0010】

で示される基の定義において、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ とで形成される飽和もしくは不飽和の環式基としては、窒素原子1個から4個を含み、場合によってはさらに硫黄原子1個または2個、および／または酸素原子1個または2個を含む飽和もしくは不飽和の3員環から8員環の残基があり、好ましくは5員または6員複素単環基の残基である。それには、例えばピロリジン-1-イル、ピロール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾール-1-イル、ピペリジノ、ジヒドロもしくはテトラヒドロピリジン-1-イル、ピペラジノ、4位に置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノなどの基が挙げられ、これらの基は、次のような基の1個もしくはそれ以上、好ましくは1個または2個により置換されていてもよい。例えば、アミノ、保護されたアミノ、カルバモイル、低級アルキル、水酸基、保護された水酸基、低級アルコキシ、オキソ、低級アルキルスルホニル、ヒドロキシ低級アルキル、カルバモイル低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ニトリルなどにより置換されていてもよい。さらにまた該環式基がイミダゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イルまたはピペラジン-1-イルなどの基である場合には、そのイミノ部分は常用のイミノ保護基によって保護されていてもよい。

【0011】

上記基の定義において、 $\text{R}_2$ および $\text{R}_4$ 、または $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ で形成される飽和もしくは不飽和の環式基としては、窒素原子2個から3個および硫黄原子1個を含み、場合によってはさらに酸素原子などの異原子を含む飽和もしくは不飽和の

5員環から7員環の残基があり、好ましくは5員から6員の複素単環基の残基で、場合によっては低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、オキソなどの置換基や不飽和結合を有していてもよい。それには、例えば、1, 1-ジオキソチアジアジン、1, 1-ジオキソジヒドロチアジアジン、1, 1, 3-トリオキソジヒドロチアジアジン、1, 1-ジオキソチアジアゾリン、1, 1-ジオキソチアジアゾリン、1, 1, 3-トリオキソチアジアゾリンなどの基が挙げられる。

### 【0012】

「カルボキシル基の保護基」としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシメチル基、低級脂肪族アシルオキシメチル基、1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基、フタリジル基などがある。上記低級アルケニル基としては、アリル、イソペンテニル、2-ブテニルなどが；ハロゲノ低級アルキル基としては、2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなどが；低級アルコキシメチル基としては、メトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルなどが；低級脂肪族アシルオキシメチル基としては、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルなどが；1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基としては、1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルなどが；そして、アラルキル基としては、ベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、ジフェニルメチルなどがある。「メルカプト基の保護基」としては、アシル基、アリール置換低級アルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、トリチル、ベンズヒドリル）などがある。「水酸基の反応性エステル」としては、置換もしくは無置換のアリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エステル、ジアルキルリン酸エステル、ジアリールリン酸エステル、ハロゲン化合物などの化合物の残基が挙げられる、上記アリールスルホン酸エステルとしては、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステルなどがあり；低級アルカンスルホン酸エステルとし

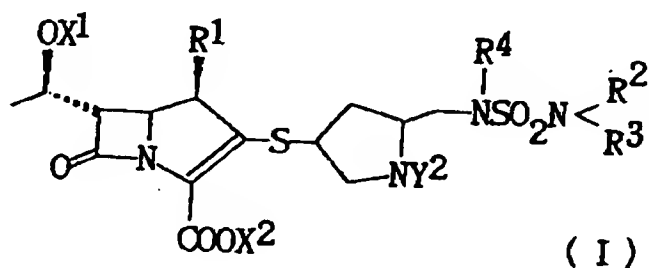
ては、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどがあり；ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステルとしては、トリフルオロメタンスルホン酸エステルなどがあり；ジアルキルリン酸エステルとしては、ジエチルリン酸エステルなどがあり；ジアリールリン酸エステルとしてはジフェニルリン酸エステルなどがあり；ハロゲン化合物としては、塩素、臭素、ヨウ素化物などがある。

【0013】

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体は、次式（I）で示される：

【0014】

【化7】



【0015】

（式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルであり、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、更に1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $X^1$ は水素、または水酸基の保護基であり、 $X^2$ は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である）。

【0016】

上記ピロリジルチオカルバペネム誘導体 I が遊離の $-OH$ 、 $-COOH$ 、アミノ基、イミノ基、または置換アミノ基を有する場合には、該カルバペネム誘導体

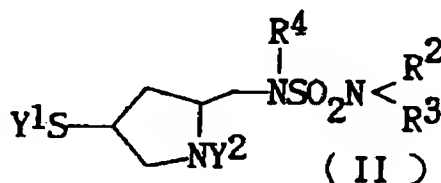
は、その医薬として受容される塩をも包含する。このピロリジルチオカルバペネム誘導体を合成するための中間体化合物（例えば、式IIで示されるピロリジン誘導体）についても同様である。上記医薬として受容される塩としては、例えば、次に示す、塩基との塩、酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩、分子間もしくは分子内四級塩などがある。塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジベンジルアミン塩などの有機アミン塩がある。酸との塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸付加塩がある。アミノ酸との塩としては、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩がある。

【0017】

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体（I）は、例えば、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸またはその誘導体を出発物質として次式に示されるピロリジン誘導体IIを得、

【0018】

【化8】



【0019】

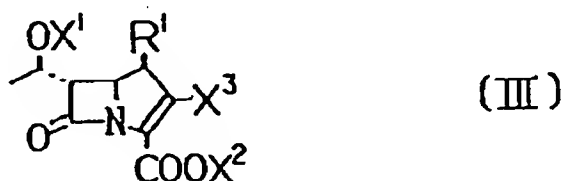
（式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子

と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $Y^1$ は水素、またはメルカプト基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である)、

次いで、これを次式IIIで示されるカルバペネム誘導体と反応させることにより得られる:

【0020】

【化9】



【0021】

(式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルであり、 $X^1$ は水素、または水酸基の保護基であり、 $X^2$ は水素、またはカルボキシ基の保護基であり、そして $X^3$ は水酸基の反応性エステル、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基である)。

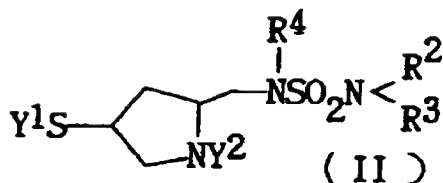
【0022】

本発明はまた、次式IIで示されるピロリジン誘導体を包含する:



【0023】

【化10】



【0024】

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは $R^2$ と $R^3$ とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または $R^2$ あるいは $R^3$ と $R^4$ とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに1以上の酸素、硫黄および／または窒素原子を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 $Y^1$ は水素、またはメルカプト基の保護基であり、そして、 $Y^2$ は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【0025】

上記ピロリジン誘導体IIは、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体の4位の水酸基をメルカプト基に変換する工程；2位のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する工程；該ヒドロキシメチル基の水酸基をアミノ基またはスルファモイル基に変換する工程；および該アミノ基をスルファモイル化する工程；を包含する工程により調製される。

【0026】

(ピロリジン誘導体の合成)

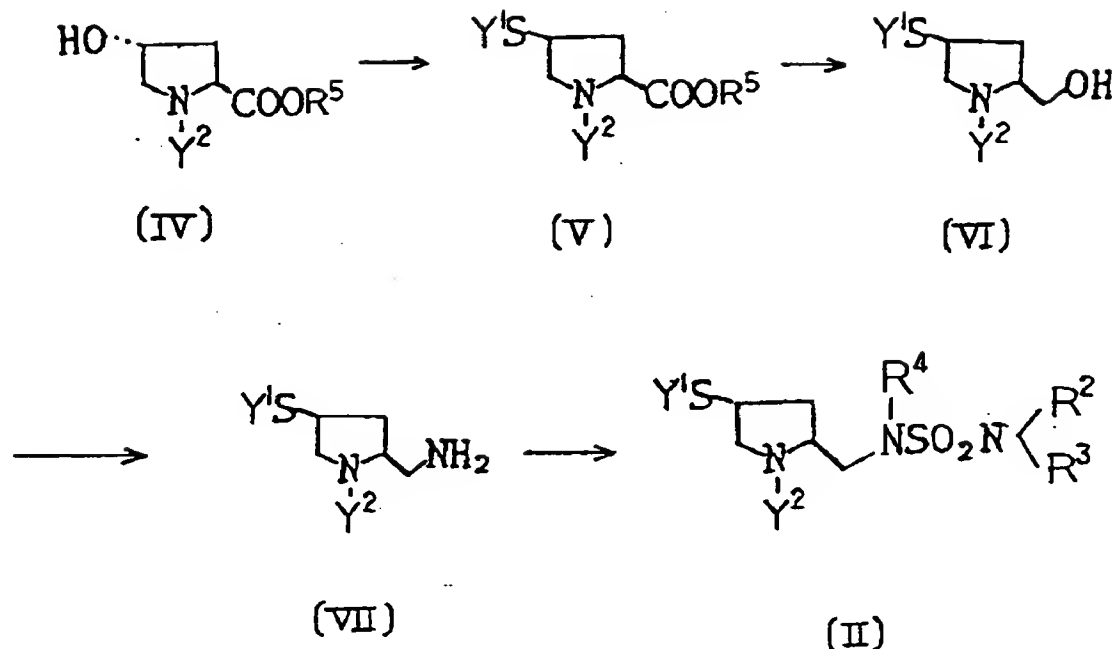
ピロリジン誘導体IIの合成法は特に限定されないが、例えば、次に示す方法により合成が行われる。

【0027】

〔ルート1〕

【0028】

【化11】



【0029】

上記スキームにおいて、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は式Iで定義されたのと同様であり、 $R^5$ は低級アルキルなど、カルボキシル基とエステルを形成する基である。 $Y^1$ および $Y^2$ は式IおよびIIで定義したのと同様であるが、反応ルートの間においてはそれぞれメルカプト基の保護基およびアミノ基の保護基を示す。

【0030】

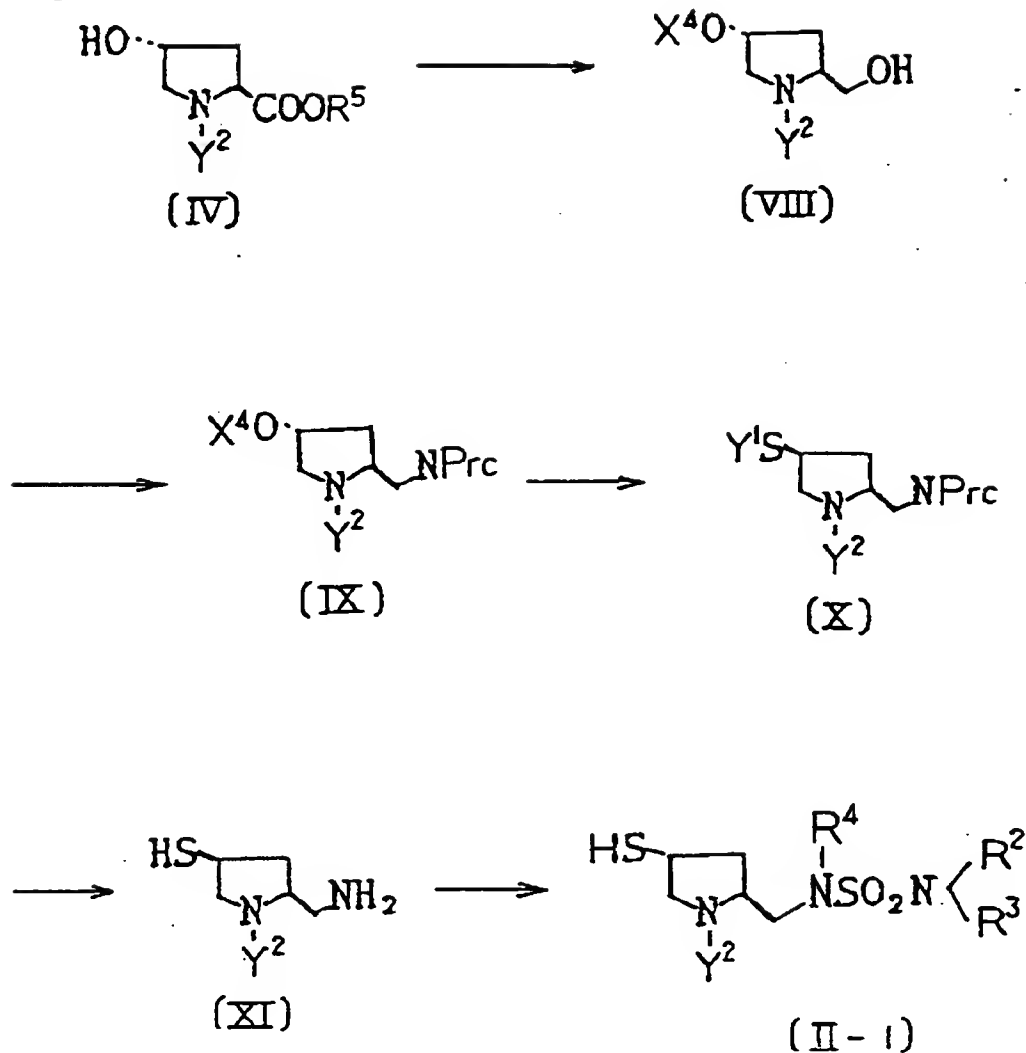
この方法においては、例えば、まず4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体IVを準備する。この化合物IVの4位の水酸基にメシル基などを導入し、次いでトリチルチオ化などにより保護されたメルカプト基を4位に導入すると、化合物Vが得られる。次いで、2位のカルボン酸エステル基をメチロール化することにより、化合物VIが得られる。この化合物VIをアジ化し、次いでアミノ化することにより、あるいは、フタルイミド化し、脱フタリル化することにより、化合物VIの水酸基の位置にアミノ基が導入される（化合物VII）。次いで、これをスルファモイル化することにより、化合物IIが得られる。

【0031】

〔ルート2〕

【0032】

【化12】



【0033】

上記スキームにおいて、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は式Iで定義されたのと同様であり、R<sup>5</sup>は低級アルキルなど、カルボキシル基とエステルを形成する基である。Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は式IおよびIIで定義したのと同様であるが、反応ルートの間においてはそれぞれメルカプト基の保護基およびアミノ基の保護基を示す。X<sup>4</sup>は、水酸基の保護基を示す。

【0034】

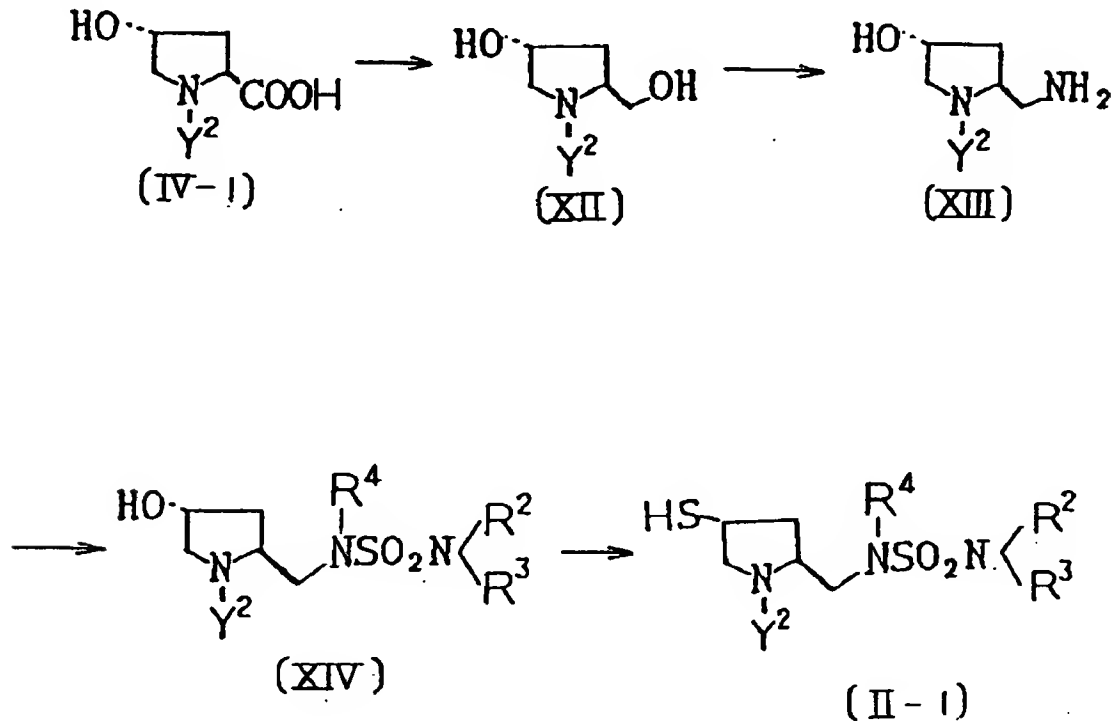
この方法においては、例えば、まず、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体IVの4位の水酸基にメシル基などを導入し（OX<sup>4</sup>で示される）、次いで、2位のカルボン酸エステル基を、ルート1の場合と同様にヒドロキシメチル化することにより化合物VIIIが得られる。次に、ヒドロキシメチル基の水酸基の位置に、フタルイミド化などの方法により保護されたアミノ基を導入する（化合物IX）。次いで、4位にチオ酢酸塩などにより保護されたメルカプト基（Y<sup>1</sup>Sで示される）を導入し（化合物X）、次いで脱保護化することにより化合物XIが得られる。これをスルファモイル化することにより、化合物II-1（化合物IIのピロリジン環の2位がSHである化合物）が得られる。

【0035】

〔ル-ト3〕

【0036】

【化 1 3】



**【 0 0 3 7 】**

上記スキームにおいて、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は式Iで定義したのと同様である

。Y<sup>2</sup>は式Iで定義したのと同様であるが、反応ルートの間においてはアミノ基の保護基を示す。

## 【0038】

この方法においては、例えばまず、ピロリジン環の窒素が保護された、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸IV-1にクロロギ酸エステルなどを反応させ、次いで還元して2位のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する。次いで、このヒドロキシメチル基の水酸基を反応性エステルとし、保護されたアミノ基を導入した後、脱保護することにより化合物XIIIが得られる。これをスルファモイル化し（化合物XIV）、次いで4位の水酸基の位置に保護されたメルカプト基を導入し、これを脱保護することにより化合物II-1が得られる。

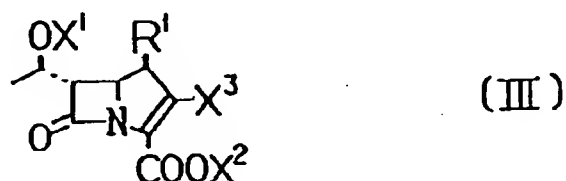
## 【0039】

（ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成）

上記ピロリジン誘導体は、ピロリジン環の4位を必要に応じて脱保護することによりSH基とし、次いで、次式IIIで示されるカルバペネム誘導体IIIと反応させることにより、本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体Iが得られる。

## 【0040】

【化14】



## 【0041】

（式中、R<sup>1</sup>は水素または低級アルキルであり、X<sup>1</sup>は水素、または水酸基の保護基であり、X<sup>2</sup>は水素、またはカルボキシル基の保護基であり、そしてX<sup>3</sup>は水酸基の反応性エステル、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基である）。

## 【0042】

化合物Iは、必要に応じて脱保護され、フリーのカルボキシル基、水酸基、および／またはアミノ基を有する化合物とされる。

## 【0043】

(ピロリジルチオカルバペネム誘導体を含有する抗菌剤)

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体（その医薬として受容される塩を含む）を含有する組成物は抗菌剤として投与される。投与形態は、経口または、非経口投与である。投与の形態としては、注射剤（静脈注射、筋肉注射、点滴、皮下注射用アンプル剤、バイアル剤、液剤、懸濁剤など）、外用剤、局所投与剤（点耳剤、点鼻剤、点眼剤、軟膏剤、乳剤、スプレー剤、坐剤など）、経口投与剤などがある。注射による投与、経皮、経粘膜投与などが好適である。上記製剤は、ピロリジルチオカルバペネム誘導体を0.01重量%以上の割合で含有し、投与形態に応じて適当な賦形剤、助剤、安定剤、浸潤剤、乳化剤、その他の添加剤などを含有する。それらは製剤学的、薬理学的に利用可能で、ピロリジルチオカルバペネム誘導体に対しても影響を与えない物質であることが必要である。例えば、経口用の製剤には乳糖、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、シュクロース、コンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール、酒石酸、クエン酸、フマル酸などが含有される。非経口用の製剤には、溶剤（アルコール、緩衝剤、オレイン酸メチル、水など）、緩衝剤、分散剤、溶解補助剤、安定化剤（p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸など）、吸収促進剤（グリセリンのモノまたはジオクタン酸エステル）、抗酸化剤、芳香剤、鎮痛剤、懸濁剤、副作用抑制剤、作用増強物質（吸収排泄調節剤、酵素分解防止剤、 $\beta$ -ラクタメース阻害剤、他種抗菌剤など）などが含有される。

## 【0044】

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の投与量は患者の年齢、疾患の種類および状態、使用する化合物の種類などによって異なる。一般的には、患者に1日当たり1mg/個体と約4000mg/個体との間の量であり、必要に応じてそれ以上の量も投与され得る。本発明の化合物は感染症の治療のために、1回

投与量が例えば、1mg（外用）では1日4回、1000mg（静注）では、1日2～4回程度投与される。

#### 【0045】

##### 【作用】

（ピロリジルチオカルバペネム誘導体の特徴）

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体を抗菌剤として化5に示す公知化合物に対する特徴を次に示す。

#### 【0046】

##### （1）抗菌作用

細菌発育阻止濃度および細菌感染症発症予防効果を、メロペネム（特開昭60-233076）およびイミペネム（特開昭55-9090）とそれぞれ比較すると、一般にグラム陽性菌にはメロペネムより強く、グラム陰性菌にはイミペネムより強い。グラム陰性菌の1種である緑膿菌に対してはイミペネム、メロペネムおよび対応するメシレート（特開昭63-179876）に比べてそれぞれ同等または2倍の抗菌力を示す。メロペネムに対応するウレア（特開昭62-155279）に比較すると、グラム陽性菌には同等または2倍、グラム陰性菌には2倍、緑膿菌には2倍から8倍強い抗菌力を示す。

#### 【0047】

##### （2）ウサギ腎毒性試験

体重1kg当たり250mgを投与したところ、毒性を示さなかった。メロペネムも同様である。これに対し、イミペネム（150mg/kg）では尿に糖および蛋白が認められ、かつ解剖所見によると腎臓の白色微細顆粒状変化が認められるなど、中等度の腎臓毒性を示した。

#### 【0048】

##### （3）マウス腎デヒドロペプチダーゼ-1による分解速度

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の分解速度は、イミペネムの76%、メロペネムの40%であり、安定であることがわかる。

#### 【0049】

##### （4）水に対する溶解性

水に対する溶解度は遊離酸で10%以上である。従って、静脈注射投与が可能である。これに対して、イミペネムおよびメロペネムは、溶解度が約2%であり、点滴による投与が必要である。

## 【0050】

## (5) 体内動態

カニクイザル静注(10mg/kg)では半減期1.1時間、尿からの回収率は62.2%、血液内濃度積分値は $24.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であった。これをメロペネムの場合と比べると、半減期は1.44倍、尿からの回収率は1.36倍、血液内濃度積分値は1.44倍に達する。イミペネムと比べると、半減期は1.87倍、尿から回収率は1.93倍、血液内濃度積分値は1.87倍に達する。

## 【0051】

マウス静注(20mg/kg)では尿からの回収率は36.3%、血液内濃度積分値は $12.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ であった。これをメロペネムと比べると、尿からの回収率は2.18倍、血液内濃度積分値は2.32倍であった。イミペネムと比較すると、尿からの回収率は1.15倍、血液内濃度積分値は1.37倍であり、メロペネムに対応するメシレートと比較すると尿中回収率は1.48倍であった。

## 【0052】

## 【実施例】

以下に本発明を実施例につき説明する。

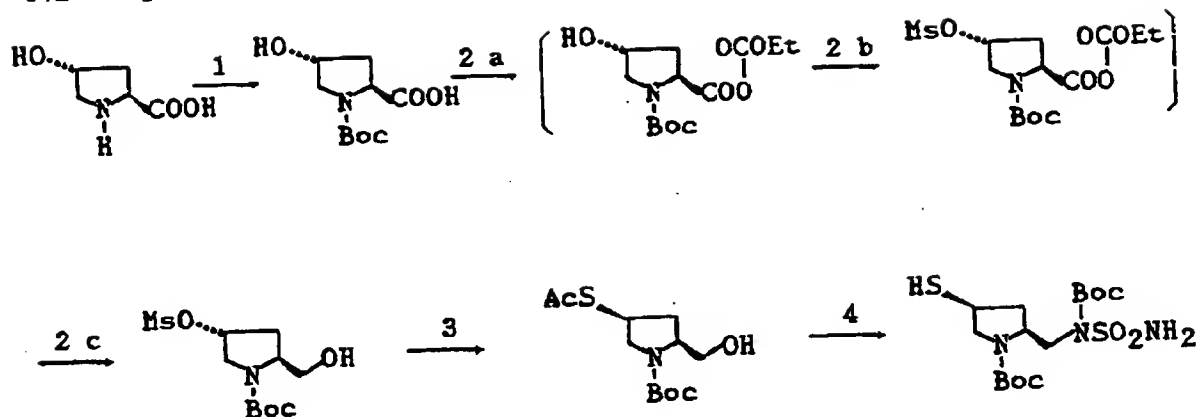
## 【0053】

〔ピロリジン誘導体の製造例〕



【0054】

【化15】



【0055】

(工程1) N-Boc化

トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン 50 g (0.381 モル) をメタノール 250 ml に懸濁させ、 $-20^{\circ}\text{C}$  に冷却下、4 N 水酸化ナトリウム 95.4 ml (0.381 モル) とジ-第3級-ブチルジ炭酸エステル 91.6 g (0.42 モル) のメタノール (55 ml) 溶液とを加え、それを  $20^{\circ}\text{C}$  で3時間攪拌する。反応液を濃縮し、トルエン 100 ml を加え、振盪する。水層を分取し、氷冷下に濃塩酸 36 ml と飽和食塩水 100 ml と酢酸エチル 800 ml とを加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル-トルエン混液から結晶化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン 84.7 g を得る。収率：96%。無色結晶。mp.  $126\sim 128^{\circ}\text{C}$ 。

【0056】

NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.43, 1.46 (2×s, 9H), 1.95~2.36 (m, 2H), 3.36~3.6 (m, 2H), 4.23~4.44 (m, 2H)。

【0057】

IR  $\nu$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 1735, 1656。

【0058】

(工程2) カルボキシ保護化・O-メシル化・還元

a) [カルボキシ保護化]

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン 84.5 g (0.365 モル) をジクロルメタン 1.27 リットルにとかし、窒素中 -30℃ に冷却し、トリエチルアミン 61.1 ml (0.438 モル) とクロル炭酸エチル 38.4 ml (0.402 モル) とを加えて 40 分間攪拌する。

## 【0059】

## b) [O-メシル化]

得られた (2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジンを含む前項の反応液を -40℃ に冷却し、トリエチルアミン 61.1 ml (0.438 モル) と塩化メタンスルホニル 31.1 ml (0.402 モル) とを加え、40 分間攪拌する。

## 【0060】

## c) [還元]

得られた (2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルオキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジンを含む前項の反応液に臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 11.8 g (0.0365 モル) と水素化ホウ素ナトリウム 52.5 g (1.35 モル) の水 (55 ml) 溶液とを加え、-10℃ として 1 時間攪拌後、水層に希塩酸を加えて pH 3 に調整する。有機層を分取し、重曹水および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をトルエン-ヘキサン混合液から結晶化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メシルオキシピロリジン-2-メタノール 101.3 g を得る。収率：94%。無色結晶。mp. 95~96℃。

## 【0061】

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.48(s, 9H), 1.78~2.02(m, 1H), 2.3~2.48(m, 1H), 3.05(s, 3H), 3.5~3.65(m, 2H), 3.65~4.0(m, 2H), 4.03~4.25(m, 1H), 5.2(s, 1H)。

## 【0062】

IR  $\nu$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3460, 1680。

## 【0063】

(工程3) アセチルチオ化

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メシロキシピロリジン-2-メタノール 11.8 g (40ミリモル) とチオ酢酸カリウム 5.94 g (52ミリモル) とをジメチルホルムアミド 120 ml にとかし、65℃で3.75時間加熱攪拌する。反応液に酢酸エチル 330 ml、氷水 100 ml、および 1 N 塩酸 20 ml を順次加え、水層を pH 4 とする。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノール 9.48 g を得る。収率 : 86%。淡橙色油。

## 【0064】

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.47(s, 9H), 2.34(s, 3H), 2.4~3.2(m, 2H), 3.58~4.1(m, 6H)。

## 【0065】

IR  $\nu$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3380, 1690。

## 【0066】

## (工程4) スルファミド基導入

## a) [試薬製造]

第3級ブタノール 4.72 ml (50ミリモル) を酢酸エチル 100 ml にとかし、-40℃に冷却し、イソシアン酸クロロスルホニル 4.35 ml (50ミリモル) を滴加後、-18℃で20分間攪拌する。反応液を-72℃に冷却、攪拌下にアンモニアガス (2モル) を導入し、温度を10℃迄上昇させつつ50分間攪拌する。反応液に5 N 塩酸 30 ml を加え、不溶物を濾去する。有機層を分取し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。結晶性残渣を酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) 90 ml で洗浄し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-t-ブトキシカルボニルスルファミド 8.81 g を得る。収率 : 89%。無色結晶。mp. 130~131℃。

## 【0067】

NMR  $\delta$  (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) ppm : 1.43(s, 9H), 7.27(s, 2H)。

## 【0068】

IR  $\nu$  (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3270, 1718, 1548.

## 【0069】

元素分析:  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として計算値 C, 30.60; H, 6.17; N, 14.28; S, 16.34.

実験値 C, 30.39; H, 6.11; N, 14.30; S, 16.30.

## b) [スルファミド化]

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノール 9.04 g (32.8ミリモル) をテトラヒドロフラン 95 mlにとかし、氷冷下、トリフェニルホスフィン 10.16 g (38.7ミリモル)、N-t-ブトキシカルボニルスルファミド 9.66 g (49.2ミリモル) およびアゾジカルボン酸ジエチルエステル 6.20 ml (39.4ミリモル) を順次加え、室温に戻して3時間攪拌する。反応液にトルエン 30 mlを加え、濃縮後、トルエン 60 mlを追加して、析出する結晶を濾去し、濾液を濃縮する。残渣をトルエン 95 mlにとかし、-35℃とし、4.92 Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液 20 ml (98.4ミリモル) を加え、30分間攪拌する。反応液に水 100 mlを加え、水層を分取し、酢酸エチル 300 mlを重層後、氷冷下に濃塩酸 10 mlを加えて攪拌する。有機層を分取し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、得られる無色油状物をトルエンヘキサン混液から結晶化することにより、(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカプトピロリジン 9.32 gを得る。収率: 69%。無色結晶。mp. 92~93℃。

## 【0070】

NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.2~1.5(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.54(s, 9H), 1.82(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 2.5~2.7(m, 1H), 4.09, 3.05(ABX,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 4.06, 3.62(ABX,  $J=15.0\text{Hz}$ ,  $J=10.8\text{Hz}$ ,  $J=3.2\text{Hz}$ , 2H), 4.2~4.6(m, 1H), 6.08(s, 2H)。

## 【0071】

IR  $\nu$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3220, 1718, 1680.

【0072】

元素分析:

 $C_{15}H_{29}N_3O_6S_2$ として計算値C, 43.78; H, 7.10; N, 10.21; S, 15.58。

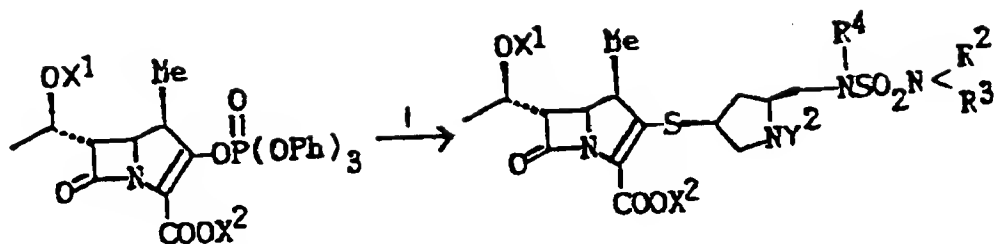
実験値C, 43.64; H, 7.10; N, 10.19; S, 15.34。

【0073】

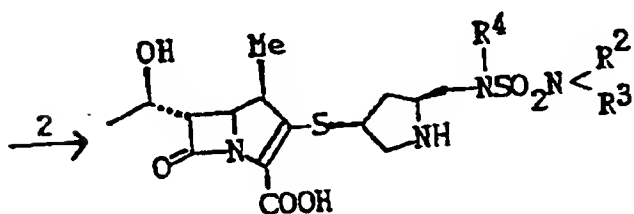
〔実施例〕

[0074]

[化16]



	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	$\text{R}^4$ $\text{NSO}_2\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$
实施例 1	SiMe <sub>3</sub>	CHPh <sub>2</sub>	Boc	$\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{Boc} \\ \text{SO}_2\text{NH}_2 \end{smallmatrix}$
实施例 2	H	PMB	Pmz	$\text{NH SO}_2 \text{NH CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$
实施例 3	H	PMB	Pmz	
实施例 4	H	PMB	Pmz	



	$\text{R}^4$ $\text{NSO}_2\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$
实施例 1	$\text{NH SO}_2 \text{NH}_2$
实施例 2	$\text{NH SO}_2 \text{NH CH}_2 \text{CH}_2 \text{OH}$
实施例 3	
实施例 4	

[0075]

[实施例 1]

## スルファミド誘導体

## (工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 6.88 g (11ミリモル) をジクロルメタン 70 ml にとかし、氷冷下、トリメチルクロロシラン 1.81 ml (14.3ミリモル) とトリエチルアミン 1.99 ml (14.3ミリモル) とを加え、25分間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、有機層を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-1-メチル-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを含む残渣をアセトニトリル 70 ml にとかし、氷冷下に(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカプトピロリジン 5.43 g (13.2ミリモル) とジイソプロピルエチルアミン 2.30 g (13.2ミリモル) とを加え、4.5時間攪拌する。得られた(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを含む反応液に1N塩酸 5.5 ml を加え、20分間攪拌後、酢酸エチル 150 ml で薄め、氷水に注ぐ。有機層を分取し、炭酸水素ナトリウム水、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をトルエンから結晶化することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 7.53 g を得る。収率：87%。無色結晶。mp. 163~164℃。

【0076】

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.27(d, J=7.2Hz, 3H), 1.39(s, 9H), 1.42(s, 9H), 2.

4.5~2.65(m, 1H), 3.1~3.35(m, 2H), 3.28(dd, J=7.2Hz, J=2.6Hz, 1H), 3.5~3.77(m, 2H), 3.9~4.15(m, 2H), 4.26(dd, J=7.0Hz, J=2.6Hz, 1H), 4.2~4.37(m, 1H), 4.45~4.66(m, 1H), 6.07(s, 2H), 6.95(s, 1H), 7.2~7.6(m, 10H)。

IR  $\nu$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3385, 3230, 1778, 1715, 1685。

【0077】

元素分析:

C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>として計算値 C, 57.99; H, 6.40; N, 7.12; S, 8.15。

実験値 C, 57.87; H, 6.46; N, 6.99; S, 7.93。

【0078】

(工程2) 脱保護

塩化アルミニウム3.20g (24ミリモル) をアニソール24mlとジクロルメタン24mlの混液にとかし、-40℃に冷却下、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル2.36g (3ミリモル) のジクロルメタン12ml溶液を徐々に滴加後、-25~30℃で3.5時間激しく攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム5.91g (72ミリモル) の水48ml溶液中に注ぐ。水層を分取し、ジクロルメタンで洗浄し、残存有機溶媒を減圧下に留去後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにかける。メタノール-水(1:9)で流出する部分を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-スルファミドメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸910mgを得る。収率: 72%。無色泡状物。

【0079】

NMR  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 1.64~1.82(m, 1H), 2.62~2.80(m, 1H), 3.26~3.59(m, 5H), 3.63~3.76(m, 1H), 3.84~4.10(m, 2H), 4.16~4.29(m, 2H)。



【0080】

IR  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1750.

【0081】

MIC ( $\gamma/\text{ml}$ ): 黄色ブドウ球菌3626株: 25.

【0082】

血中濃度 マウス静注15分後 ( $\gamma/\text{ml}$ ): 9.8. 尿中回収率 マウス静注 (%): 36.3.

【0083】

## 〔実施例2〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体 (ヒドロキシエチルスルファミド誘導体) の合成

## (工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 3R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 277 mgをアセトニトリル4 mlにとかし、氷冷下、ジフェニルリン酸塩化物198  $\mu\text{l}$ およびジイソプロピルエチルアミン166  $\mu\text{l}$ を順次加え、室温で1時間攪拌する。得られた(1R, 5S, 6S) -2-ジフェノキシホスホニルオキシ-6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルを含む反応液に氷冷下、(2S, 4S) -2-(2-ヒドロキシエチル) スルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプトピロリジン344 mgとジイソプロピルエチルアミン166  $\mu\text{l}$ とを加え、同温で2時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで薄め、水、希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-(2-ヒドロキシエチル) スルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル156 mgを得る。収率: 26%。

## 【0084】

NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.22(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.34(d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H), 3.79(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.05(s, 2H), 5.17, 5.24(ABq,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H)。

## 【0085】

IR  $\nu$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1775, 1690。

## 【0086】

## (工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5- (2-ヒドロキシエチル) スルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 148 mg をジクロルメタン 3 ml とニトロメタン 750  $\mu\text{l}$  との混液にとかし、窒素中、 $-40^\circ\text{C}$  でアニソール 258  $\mu\text{l}$  と 1.0 M-塩化アルミニウムのニトロメタン溶液 1.8 ml とを加え、同温で 1.5 時間攪拌する。反応液を、酢酸ナトリウム 454 mg の水 8 ml 溶液中に注ぎ、エーテル-ヘキサン混液で洗浄する。水層を 4 ml まで減圧濃縮後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5- (2-ヒドロキシエチル) スルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 42 mg を得る。  
収率: 46%。

## 【0087】

NMR  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm: 1.21(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.28(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.66~1.81(m, 1H), 2.66~2.81(m, 1H), 3.15(t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.32~3.54(m, 5H), 3.65~3.75(m, 3H), 3.87~4.07(m, 2H), 4.18~4.27(m, 2H)。

## 【0088】

IR  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1750。

## 【0089】

血中濃度 マウス静注15分後  $\gamma/\text{ml}$ : 29.3。

【0090】

## 〔実施例3〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体（チアジアゾリジル誘導体）の合成

## （工程1）ピロリジルチオ化

（1R, 5S, 6S）-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-6-〔（1R）-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 456 mg をアセトニトリル 3 ml にとかし、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 165  $\mu$ l と（2S, 4S）-2-（1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-5-イル）メチル-4-メルカプト-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン 445 mg とを加え、0℃で一晩放置する。反応液を酢酸エチルで薄め、水、希塩酸および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、（1R, 5S, 6S）-2-〔（3S, 5S）-5-（1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-5-イル）メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル〕チオ-6-〔（1R）-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 510 mg を得る。収率 72%。

【0091】

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.22(d, J=7.4Hz, 3H), 1.34(d, J=6.2Hz, 3H), 5.04(s, 2H), 5.23(s, 2H), 5.18, 5.24(ABq, J=11.9Hz, 2H)。

【0092】

IR  $\nu$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1773, 1735, 1700。

【0093】

## （工程2）脱保護

（1R, 5S, 6S）-2-〔（3S, 5S）-5-（1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-5-イル）メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル〕チオ-6-〔（1R）-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-

メトキシベンジルエステル 500 mg をジクロルメタン 8 ml とニトロメタン 3 ml との混液にとかし、窒素中、 $-40^{\circ}\text{C}$  でアニソール 729  $\mu\text{l}$  と 1.0 M 塩化アルミニウムのニトロメタン溶液 5.03 ml とを加え、同温で 1.5 時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム 1.28 g の水 50 ml 溶液中に注ぎ、エーテル-ヘキサン混液で洗浄する。水層を約 15 ml まで減圧濃縮後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-(1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-5-イル)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 180 mg を得る。収率：72%。

## 【0094】

NMR  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm: 1.21(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.28(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.68~1.84(m, 1H), 2.71~2.85(m, 1H), 3.28~3.77(m, 10H), 3.94~4.12(m, 2H), 4.17~4.31(m, 2H)。

## 【0095】

IR  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1750。

## 【0096】

MIC ( $\gamma/\text{ml}$ ): 黄色ブドウ球菌 3626 株: 25。

## 【0097】

血中濃度 マウス静注 15 分後 ( $\gamma/\text{ml}$ ): 31.8。

## 【0098】

## 〔実施例 4〕

ピロリジルチオカルバペネム誘導体 (テトラヒドロチアジアジニル誘導体) の合成

## (工程 1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホニルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 638 mg をアセトニトリル 6 ml にとかし、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 230  $\mu\text{l}$  と (2S, 4S)-2-(1,1-ジオキソ-2-p-メト

キシベンジルオキシカルボニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-1,2,6-チアジアジン-6-イル) メチル-4-メルカプト-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン700mgとを加え、5℃で2時間と室温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで薄め、水、希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(1,1-ジオキソ-6-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-1,2,6-チアジアジン-2-イル) メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル640mgを得る。収率：64%。

【0099】

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.22(d, J=7.4Hz, 3H), 1.34(d, J=6.4Hz, 3H), 5.04(s, 2H), 5.17, 5.25(ABq, J=12.3Hz, 2H), 5.19(s, 2H)。

【0100】

IR  $\nu$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1700, 1770。

【0101】

## (工程2) 脱保護

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-2-(1,1-ジオキソ-6-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-1,2,6-チアジアジン-2-イル) メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル600mgをジクロルメタン9mlとニトロメタン3.5mlとの混液にとかし、窒素中、-40℃でアニソール861 $\mu$ lと1.0M-塩化アルミニウムのニトロメタン溶液5.94mlとを加え、同温で1.5時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム1.52gの水50ml溶液中に注ぎ、エーテル-ヘキサン混液で洗浄する。水層を約15mlまで減圧濃縮後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-2-(1,1-ジオキソ-3,4,

5,6-テトラヒドロ-1,2,6-チアジアジン-2-イル) メチルピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸190mgを得る。収率: 63%。

## 【0102】

NMR  $\delta$  ( $D_2O$ ) ppm: 1.20(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.27(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.65~1.80(m, 3H), 2.65~2.80(m, 1H), 3.27~3.56(m, 9H), 3.64~3.74(m, 1H), 3.91~4.10(m, 2H), 4.15~4.30(m, 2H)。

## 【0103】

IR  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1750。

## 【0104】

MIC ( $\gamma/\text{ml}$ ): 黄色ブドウ球菌3626株: 25。

## 【0105】

血中濃度 マウス静注15分後 ( $\gamma/\text{ml}$ ): 28.4。

## 【0106】

## 【発明の効果】

本発明によれば、このように、広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌の両者に強い抗菌性を示す新規ピロリジニルチオカルバペネム誘導体および該カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤さらに該カルバペネム誘導体を調製する方法が提供される。さらに、このカルバペネム誘導体を調製する中間体である新規ピロリジン誘導体およびその調製方法が提供される。

## 【0107】

本発明のピロリジニルチオカルバペネム誘導体の細菌発育阻止濃度および細菌感染症発症予防効果を、メロペネム(特開昭60-233076)およびイミペネム(特開昭55-9090)とそれぞれ比較すると、一般にグラム陽性菌にはメロペネムより強く、グラム陰性菌にはイミペネムより強い。グラム陰性菌の1種である緑膿菌に対してはイミペネム、メロペネムおよび対応するメシレート(特開昭63-179876)に比べてそれぞれ同等または2倍の抗菌力を示す。メロペネムに対応するウレア(特開昭62-155279)に比較すると、グラム陽性菌には同等または2倍、グラム陰性菌には2倍、緑膿菌には2倍から8倍強

い抗菌力を示す。このピロリジルチオカルバペネム誘導体は生体に対する毒性が従来のカルバペネム誘導体に比べて低い。体内における分解速度が遅いため、長時間にわたり抗菌効果が持続する。さらに従来のカルバペネム誘導体に比べて水溶性の度合いが高いためこのカルバペネム誘導体を含有する注射剤として容易に利用され得る。

YAMA-113

#3  
12-16-92  
R.P.  
PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: Nishitani et al

Serial No.: 0 7/ 929,961

Group No.: 1205

Filed: August 14, 1992

Examiner:

For: A PYRROLIDYLTHIOCARBAPENEM DERIVATIVE

Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

92 DEC 16 AM 10:10  
GROUP 120

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country : Japan  
Application Number : 3-207972  
Filing Date : August 20, 1991

Reg. No. 26,725

Tel. No. (216) 621-1113



SIGNATURE OF ATTORNEY

Neil A. DuChez

Type or print name of attorney

1621 Euclid Avenue - 19th Fl.

P.O. Address

Cleveland, Ohio 44115

NOTE: The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent if the foreign application is referred to in the oath or declaration as required by § 1.63.

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a).

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Date: December 3, 1992

Roberta A. Vasilakis

(Type or print name of person mailing paper)



(Signature of person mailing paper)

(Transmittal of Certified Copy [5-4])



Partial Translation of Japanese Laid-Open Patent Publication

Laid-Open Publication Number: 60-233076

Laid-Open Publication Date: November 19, 1985

Title of the Invention: A NEW LACTAM COMPOUND AND A  
METHOD FOR PRODUCING THE SAME

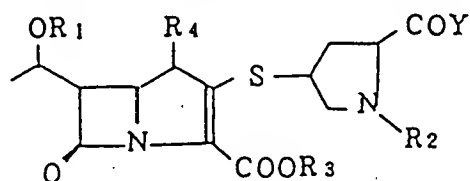
Application Number: 59-191167

Filing Date: September 12, 1984

Inventors: J. SUNAKAWA ET AL.

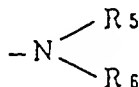
Applicant: SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.

Claim : A  $\beta$ -lactam compound or salts thereof  
represented by the following Formula:



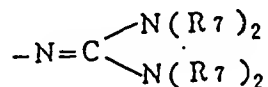
wherein  $R_1$  is a hydrogen atom or a hydroxy protecting group;  $R_2$  is a hydrogen atom or an amino protecting group;  $R_3$  is a hydrogen atom or a carboxyl protecting group;  $R_4$  is a hydrogen atom or an alkyl group having one to three carbon atoms; and Y is one of the following groups:

a group represented by the following Formula:



wherein  $R_5$  is a hydrogen atom;  $R_6$  is a pyridyl group, or a lower alkenyl group when  $R_4$  is an alkyl group having one to three carbon atoms; or  $R_5$  and  $R_6$  are alkylene chains bonded to each other, or alkylene chains which have an oxygen atom, a sulfur atom or a nitrogen atom substituted by a lower alkyl group therebetween, or a non-substituted or substituted cyclic amino group of 3- to 7-membered ring which can include a double bond; but a non-substituent 4- to 7-membered cyclic amino group without a double bond is excluded;

a guanidyl group, a non-substituent hydrazino group or a lower alkyl substituted hydrazino group represented by the following Formula:



wherein  $R_7$  is a hydrogen atom or a lower alkyl group; or

a group represented by the following Formula:



wherein  $R_8$  is a hydrogen atom, a hydroxy protecting group or a lower alkyl group.

Among the new  $\beta$ -lactam compounds according to the present invention represented by Formula I, those having hydrogen atoms as  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are useful as an antibacterial agent having an excellent antibacterial activity against a wide range of bacteria including Gram-positive bacteria such as Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, and Streptococcus faecalis and Gram-negative bacteria such as Escherichia coli, Serratia marcescens and Pseudomonas aeruginosa. Moreover, they are characterized by also having an excellent antibacterial activity against  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. The other compounds according to the present invention are important intermediates for synthesizing the above-mentioned compounds with an antibacterial function.